

Baggrundsnotat for tromboseprofylakse som sekundær profylakse ved iskæmisk apopleksi

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Neurologiske afdelinger, og andre afdelinger som behandler patienter med apopleksi, almen praksis, speciallægepraksis Lægemedelkomiteer Sygehusapoteker	
Udarbejdet af	Fagudvalget for antitrombotika under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	27. januar 2016	Version: 2.0 Dok.nr: 189572 Offentliggjort: Februar 2016

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	2
4 Baggrund.....	3
5 Lægemidler.....	3
6 Metode	4
7 Effekt og bivirkninger	4
8 Adhærence	5
9 Håndtering af lægemidlerne	5
10 Værdier og præferencer	6
11 Konklusion vedr. lægemidlerne	6
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	7
13 Kriterier for igangsætning af behandling	7
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	8
15 Kriterier for skift af behandling	8
16 Kriterier for seponering af behandling	9
17 Algoritme.....	9
18 Monitorering af lægemiddelforbruget	9
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	9
20 Bilag og supplement.....	9
21 Referencer	10
22 Fagudvalgets sammensætning.....	11
23 Ændringslog	11

1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede.

Formålet med RADS baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter der skal anvendes.

2 RADS anbefalinger

Det anbefales, at alle patienter efter iskæmisk apopleksi uden atrieflimmer påbegynder pladehæmmerbehandling hurtigst muligt og senest indenfor 24 timer efter symptomdebut og behandlingen er livslang. Det anbefales, at der efterfølgende er fokus på opretholdelse af behandling.

Patienter med atrieflimmer eller uafklaret atrieflimmer status påbegyndes pladehæmmerbehandling også i henhold til denne vejledning. For denne patientgruppe institueres AK-behandling efterfølgende inden for ca. 14 dage i henhold til "RADS baggrundsnotat for oral antikoagulationsbehandling ved non-valvulær atrieflimmer".

Pladehæmmerbehandling omfatter en mætningsdosis efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling.

Initialt ved indlæggelsen	TCI/iskæmisk apopleksi diagnose		Langtidsbehandling
Tbl. ASA 300 mg	1. linje	Tbl. clopidogrel 300 mg som loadingdosis dag 0* efterfulgt af tbl. clopidogrel 75 mg dagligt	Tbl. clopidogrel 75 mg dagligt
	2. linje	Kaps. kombinationslægemiddel dipyridamol 200 mg + ASA 25 mg 2 gange dagligt	Kaps. kombinationslægemiddel dipyridamol 200 mg + ASA 25 mg 2 gange dagligt
	3. linje	Tbl. ASA 75 mg dagligt	Tbl. ASA 75 mg dagligt

* Såfremt der er usikkerhed angående TCI/apopleksi diagnose fortsættes behandlingen med ASA 75 mg x 1.

Såfremt 1. linje ikke vælges anføres årsagen i epikrisen.

3 Forkortelser

AMI	Akut Myokardie Infarkt
ASA	Acetylsalicylsyre
ESO	European Stroke Organisation
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
TCI	Transitorisk cerebral iskæmi
TIA	Transient Ichemic Attack

4 Baggrund

Baggrundsnotatet er i væsentlig grad baseret på kliniske retningslinjer (Referenceprogram for Apopleksi (1) og Trombokardiologi-rapporten (2)) udarbejdet af Dansk Selskab for Apopleksi og Dansk Cardiologisk Selskab og internationale guidelines (3). Notatet planlægges gennemgået når nye guidelines fra ESO (European Stroke Organisation) publiceres, forventet i 2016.

4.1 Introduktion

Sekundær profylakse efter iskæmisk apopleksi omfatter farmakologisk og non-farmakologisk behandling. Farmakologisk behandling omfatter antitrombotika, samt oftest antihypertensiva og kolesterolsænkende behandling, herudover vil antidiabetika ofte anvendes. Behandlingen vil som udgangspunkt være livslang.

4.2 Patientgrundlag

Prævalensen af personer som tidligere har haft iskæmisk apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi er ca. 40.000 personer i Danmark. Hvert år får ca. 13.000 personer i Danmark tromboembolisk apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI). Tromboseprofylakse er som udgangspunkt livslang. Behandlingen påbegyndes så tidligt som muligt og har til formål at reducere risiko for fornyet iskæmisk cerebralt insult, idet den forventede risiko for apopleksi angives til 13 % i det første år og 4 % årligt herefter (4). Den højeste risiko findes inden for det første døgn (5).

Patienter behandles såvel i almen praksis som i sygehusvæsnet (særligt på neurologi/apopleksiafsnit).

Diagnose stilles på baggrund af klinik og billeddiagnostik, jævnfør Referenceprogram for Apopleksi (1).

Sygdomsstatus: Spænder fra patienter uden mén efter iskæmisk apopleksi til svært handicap som følge heraf.

Hidtidig behandling: Akut anvendes en støddosis af acetylsalicylsyre efterfulgt af en livslang blodpladehæmmerbehandling. Aktuelt anvendes primært clopidogrel og acetylsalicylsyre + dipyridamol som ligeværdige behandlinger, hvor behandlingsvalg for den enkelte patient afhænger af bivirkningsprofil og forhold vedrørende compliance.

Prognose: Behandling med blodpladehæmmer medfører en klinisk relevant risikoreduktion for fornyet apopleksi, AMI og død hos denne patientpopulation.

5 Lægemidler

RADS har vurderet følgende lægemidler:

B01AC04, clopidogrel

B01AC06, acetylsalicylsyre

B01AC07, dipyridamol retard

B01AC30, dipyridamol retard comp (dipyridamol + acetylsalicylsyre)

BO1AC24, ticagrelor

BO1AC22, prasugrel

Ticagrelor og prasugrel har ikke indikationen sekundærprofylakse efter apopleksi, prasugrel er kontraindiceret efter apopleksi; disse to præparater behandles ikke yderligere i dette baggrundsnotat.

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk). For dette baggrundsnotat er der taget udgangspunkt i Retningslinjerne for Pleje og Behandling af Apopleksi udarbejdet af Dansk Selskab For Apopleksi, Trombokardiologi-rapporten samt European Stroke Organisations Guidelines. Sidstnævnte forventes opdateret i 2016, hvorefter opdatering af dette dokument er relevant.

6.1 Kliniske spørgsmål

Hvilken blodpladehæmmerbehandling anbefales efter iskæmisk apopleksi uden atrieflimmer?

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Population

P Patienter uden atrieflimmer efter iskæmisk apopleksi eller TCI

Interventioner

- I₁ Acetylsalicylsyre (ASA)
- I₂ Clopidogrel
- I₃ Dipyridamol)

Comparatorer

- C₁ Acetylsalicylsyre (ASA)
- C₂ Clopidogrel
- C₃ Dipyridamol
- C₄ Placebo

Outcome, kritiske, eventuelt vigtige, effekt-/bivirkningsmål

- O₁ Effekt: forebyggelse af ny apopleksi/TCI, AMI/koronar revaskularisering, død
- O₂ Bivirkning: blødning (hjerne, og anden)

6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse

Vi har fulgt op på dokumentet fra 2012, og vi afventer European Stroke Organisation's GRADE baserede guideline, der aktuelt er under udarbejdelse.

7 Effekt og bivirkninger

Effekt, bivirkninger, interaktioner og evt. kontraindikationer for de enkelte lægemidler

Støddosis af acetylsalicylsyre inden for 48 timer forebygger 5 tilfælde af vaskulær død og 4 tilfælde af ikke-dødelig apopleksi pr. 1.000 behandlede patienter med akut apopleksi. En større metaanalyse (6) af studier med blodpladehæmmerbehandling – primært acetylsalicylsyre i daglige doser på 75–1000 mg - findes for undergruppen af patienter med tidligere apopleksi/TCI. Her medførte blodpladehæmmerbehandling en relativ risikoreduktion for apopleksi, AMI eller vaskulær død på 22 %, svarende til en absolut reduktion på 36 tilfælde pr. 1000 patienter, behandlet i gennemsnitlig 29 måneder.

Behandling med clopidogrel (75 mg/dag) sammenlignet med acetylsalicylsyre (325 mg/dag) hos patienter med manifest aterotrombotisk sygdom medfører ved behandling i ét år en statistisk signifikant absolut reduktion i risiko for apopleksi, AMI eller vaskulær død fra 5,8 % til 5,3 %, svarende til en relativ risikoreduktion på 8,7 % ved behandling med clopidogrel i forhold til ASA alene (7). Behandling med dipyridamol + acetylsalicylsyre versus acetylsalicylsyre alene viser i en metaanalyse (8) (baseret på studier omfattende doser af acetyl-

salicylsyre fra 30–500 mg dagligt hos patienter med tidligere TCI/apopleksi) at tillæg af dipyridamol til ASA behandling medfører en relativ risiko reduktion for apopleksi på 23 %. Clopidogrel 75 mg x 1 og dipyridamol retard comp (dipyridamol 200 mg + acetylsalicylsyre 25 mg x 2) er sammenlignet direkte i et RCT hos patienter med tidligere apopleksi/TCI, hvor frekvensen af apopleksi eller alvorlige blødninger var 11,7 % i acetylsalicylsyre + dipyridamol retard gruppen vs. 11,4 % i clopidogrel-gruppen; forskellen var ikke signifikant og præparaterne betragtes derfor som ligeværdige ved ikke-kardio-embolisk iskæmisk apopleksi. (9).

Den lave dosering af acetylsalicylsyre (50 mg/dag) i kombinationspræparatet dipyridamol retard comp (dipyridamol 200 mg + acetylsalicylsyre 25 mg x 2) vurderes ikke at være tilstrækkelig høj til behandling af patienter med erkendt samtidig iskæmisk kardiovaskulær tilstand (standard her er 75 mg daglig), da den lave dosis ikke findes tilstrækkeligt undersøgt. Clopidogrel anbefales ved samtidig perifer vaskulær sygdom eller iskæmisk hjertesygdom på baggrund af primært data fra CAPRIE studiet (7). Dipyridamol retard comp (dipyridamol 200 mg + acetylsalicylsyre 25 mg x 2) er undersøgt i EARLY-studiet og fundet sikkert og effektivt i perioden fra 24 timer til 7 dage efter akut apopleksi (10). Jævnfør det godkendte produkt-resume er clopidogrel et prodrug, hvorfor der begyndes med en støddosis clopidogrel. Det er sandsynliggjort at clopidogrel har en ligeværdig positiv effekt i den subakutte fase efter apopleksi i forhold til ASA (11) og reduktion i antallet af præparater er ønskværdigt fra et patientsikkerhedsmæssigt synspunkt. Der findes modstridende resultater hvad angår gevinst ved dobbeltblodpladehæmmerbehandling (ASA + clopidogrel), men dette har dog en plads efter specialistvurdering (12,13).

Clopidogrel opnår ved initial stød-dosis på 300 mg, fuld effekt allerede efter 3-4 timer. Ved initial og fortsat anvendelse af clopidogrel 75 mg opnås først steady state (fuld effekt) efter mere end 3 dage. Clopidogrel 300 mg er imidlertid ikke godkendt til denne indikation (se godkendt produktresumé).

8 Adhærence

Blodpladehæmmere medfører i reglen ikke patientsikkerhedsmæssige udfordringer og stiller ikke specielle krav til praktiske forhold.

Dog kan signifikant overdosering medføre øget blødningsrisiko og for acetylsalicylsyre kan kompliceret og potentielt livstruende forgiftning med flere toksiske mekanismer involveret ses; normalt først ved indtag af >100 mg/kg i mere end 2 døgn. Dette udelukker for praktiske formål accidentel intoxicering, de anvendte doser til apopleksi-profylakse taget i betragtning.

Compliance kan påvirkes af antal daglige doseringer og eventuelle bivirkninger. Dipyridamol medfører hos over 10 % hovedpine eller gastrointestinale gener, bivirkninger der dog oftest fortager sig inden for dages behandling, særligt ved et optrappingsregime.

Blodpladehæmmere er aktuelt ikke dyre og økonomiske overvejelser har en begrænset rolle i præparatvalg og for compliance.

9 Håndtering af lægemidlerne

Blodpladehæmmere opbevares ved stuetemperatur. Clopidogrel og acetylsalicylsyre kan dosisdispenseres og knuses. Depotkapsler med dipyridamol skal synkes hele.

10 Værdier og præferencer

Patientforeningen Hjernesagen lægger vægt på følgende:

- Medicineringen skal være evidensbaseret, og være effektiv med så få bivirkninger som muligt
- Viden om behandlingen, lægemiddelindtagelsen, behandlingens længde og konsekvenserne heraf skal kunne formidles entydigt til patienten
- Regelmæssig opdatering som muliggør at nye lægemidler, med en bedre balance mellem effekt og bivirkninger, skal kunne anvendes.

RADS lægger vægt på at inddrage patientens værdier og præferencer i valg af præparat, såvel som at være opmærksom på udvikling af bivirkninger og ambivalens i forhold til at opretholde den medicinske behandling, da adhærens er en afgørende faktor for langtidseffekt.

Organisatoriske forhold.

Apopleksi er at betragte som en kronisk lidelse, jf. forløbsprogram for voksne med erhvervet hjerneskade, hvor der er behov for årlig kontrol med særlig fokus på compliance, blodtryk, komorbiditet, nyrefunktion og anden medicinsk behandling uanset typen af antitrombotisk behandling. Patienter efter apopleksi/TCI bør ses enten hos egen læge eller ambulant på hospital, første gang inden for en måned efter udskrivelsen, herefter individuelt kontrolforløb, dog mindst årligt, dette beskrives under punkt 14.

11 Konklusion vedr. lægemidlerne

Der foreligger en stærk anbefaling om anvendelse af blodpladehæmmerbehandling efter iskæmisk apopleksi uden atrieflimner.

Valg af lægemiddel

Tromboseprofylakse med clopidogrel, acetylsalicylsyre + dipyridamol eller acetylsalicylsyre alene rekommanderes efter iskæmisk apopleksi eller TCI (evidens af moderat kvalitet).

Acetylsalicylsyre + dipyridamol rekommanderes i forhold til acetylsalicylsyre alene (evidens af høj kvalitet).

Clopidogrel rekommanderes i forhold til acetylsalicylsyre (evidens af høj kvalitet).

Hos patienter med både iskæmisk og hæmorrhagisk cerebrovaskulær sygdom beror behandlingen på en individuel risikovurdering, idet der ikke foreligger konklusiv evidens og det kliniske udgangspunkt varierer.

Der henvises til Referenceprogram for Apopleksi (www.dsfa.dk) og Trombokardiologi-rapporten (www.cardio.dk).

Alle patienter med indikation for blodpladehæmmerbehandling som tromboseprofylakse efter apopleksi eller TCI i henhold til guidelines skal tilbydes behandling med et af ovennævnte stoffer.

Hvad angår præparatvalg skal følgende forhold vurderes:

- Ved anden vaskulær sygdom (kardiel eller perifer) vælges clopidogrel
- Ved forventet behov for hyppige kirurgiske og andre invasive indgreb anvendes acetylsalicylsyre og dipyridamol
- Ved konstateret migræne anbefales clopidogrel
- Ved patienter som kan forventes at have svært ved at administrere flere daglige doseringer, vælges behandling med færre doseringer
- Lægefaglig vurdering i forhold til apopleksi-ætiologi hos den enkelte patient.

Hvor særlige patientspecifikke forhold gør sig gældende, kan der efter en konkret og individuel vurdering anvendes den i prioritetsrækkefølgen næstfølgende behandling. Vurderingen af dette baseres på følgende faktorer:

- Lægemidlernes effekt i forhold til den pågældende patients sygdomsbillede
- Bivirkninger i forhold til den pågældende patient
- Kontraindikationer og interaktioner i forhold til patientens sygdomsbillede
- Patientens ressourcemæssige forhold og disses betydning for en høj compliance.

Ud fra et farmakologisk synspunkt er det et generelt mål at opnå maksimal antitrombotisk effekt i forhold til bivirkninger, særligt blødningsrelaterede, i løbet af kortest mulige tid. Støddosis på clopidogrel 300 mg efterfulgt af daglige doser clopidogrel 75 mg kan anvendes. Denne dosering er ikke registreret til denne indikation.

Ved initial anvendelse af acetylsalicylsyre anvendes tilsvarende acetylsalicylsyre 300mg herefter indgives yderligere tbl. clopidogrel 300 mg til mætning med dette præparat forud for vedligeholdelsesbehandling med tbl. clopidogrel 75 mg.

Alle patienter skal behandles	Patienter uden atrieflimmer med iskæmisk apopleksi eller TCI
Anvend som 1. valg til min. 90 % af patienterne (Stærk anbefaling for)	1. linje clopidogrel
Overvej Valg af 2. eller 3. linje kræver begrundelse i epikrise (Svag anbefaling for)	2. linje ASA + dipyridamol 3. linje ASA
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	Ticagrelor (Har ikke indikationen.)
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	Prasugrel (Har ikke indikationen. Kontraindikation ved tidligere apopleksi eller transitorisk iskæmisk attack (TIA).)

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Ikke relevant for dette baggrundsnotat.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

Ved diagnosticering af iskæmisk tromboembolisk apopleksi eller TCI findes indikation for blodpladehæmmerbehandling med henblik på tromboseprofylakse.

Clopidogrel og acetylsalicylsyre + dipyridamol ER (extended release) er ligeværdige, hvad angår effekt på forebyggelse af nye cerebrovaskulære tilfælde. Behandlingsvalg træffes på baggrund af bivirkningsprofil, dokumenteret samtidig perifer vaskulær og/eller kardiovaskulær sygdom og forhold vedrørende den enkelte patients compliance. Behandlingsvalget skal træffes med tanke på, at der er tale om en livslang behandling. Behandlingen påbegyndes akut.

Præparatvalg er behandlet under punkt 11.

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Nedenstående tjekliste bør anvendes ved kontrol i primær sektor

Frase:

Årskontrol iskæmisk apopleksi uden kendt atrieflimmer

Prøver:

Laboratorieanalyser (Hgb, Kolesterol-tal, HbA1c, Na, K, EGFR),
EKG, hjemmeBT, vægt.

Medicिंगennemgang herunder:

- Bivirkninger
- Compliance
- Interaktion

Spørg til relevante forhold vedrørende:

- Komorbiditet
- Motion, tobak, alkohol
- Funktionsevne

Planlæg konsultationer i løbet af året f.eks.:

- Opfølgning af BT-værdier
- Kolesterol/HbA1c

Kvalitetsvurdering:

- Fortsat indikation for pladehæmmer behandling?
- Har der været blødninger?
- Events?

Evt. henvisning/kontakt til:

- Neurolog
- Kardiolog
- Kommunalt livsstilstilbud /rehabilitering/visiterende sygeplejerske i kommunen

Mål (lægens/patientens) for perioden indtil næste årskontrol vedrørende:

Livskvalitet:

Livsstil:

LDL:

BT:

Andet:

Årsag til evt. målsætningsarbejde udskydes/opgives: _____

15 Kriterier for skift af behandling

Skift vil ske på baggrund af bivirkninger, patientønske og compliance; samt i tilfælde af ændrede indikationsforhold, typisk ved udvikling af atrieflimmer.

16 Kriterier for seponering af behandling

Seponeringskriterier og pauser

Der henvises til retningslinje fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (www.dsth.dk – PRAB rapporten). Som udgangspunkt er behandlingen livslang, men ved kirurgiske indgreb og lignende kan der være behov for pausering. Såfremt patienten udvikler hæmoragisk cerebrovaskulær sygdom, baseres fremtidig tromboseprofylaktisk behandling på en individuel vurdering på ekspertniveau.

17 Algoritme

Doseringstabel for de enkelte behandlingsregimer

Initialt ved indlæggelsen	TCI/iskæmisk apopleksi diagnose bekræftet	Langtidsbehandling
Tbl. ASA 300 mg	1. linje Tbl. clopidogrel 300 mg som loadingdosis dag 0* efterfulgt af tbl. clopidogrel 75 mg dagligt	Tbl. clopidogrel 75 mg dagligt
	2. linje Kaps. kombinationslægemiddel dipyridamol 200 mg + ASA 25 mg 2 gange dagligt	Kaps. kombinationslægemiddel dipyridamol 200 mg + ASA 25 mg 2 gange dagligt
	3. linje Tbl. ASA 75 mg dagligt	Tbl. ASA 75 mg dagligt

* Såfremt der er usikkerhed angående TCI/apopleksi diagnose fortsættes behandlingen med ASA 75 mg x 1.

18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Behandlingsmål

Mindst 95 % af alle patienter i målgruppen skal udskrives i behandling med en af de mulige blodpladehæmmere.

Efterlevelsesmål

Mindst 95 % af patientpopulationen med indikation for blodpladehæmmerbehandling efter apopleksi eller TCI skal udspørges om compliance i forhold til medicin ved årskontrol.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

Når ESO Guidelines vedrørende antitrombotika publiceres, opdateres baggrundsnotatet.

20 Bilag og supplement

Bilag 3, Antitrombotika: Aspekter af patientsikkerhed ved behandling med antitrombotika

Supplement – Blødning under antitrombotisk behandling findes som selvstændigt dokument på www.rads.dk under Hjerte-kredsløb, Behandlingsvejledninger.

21 Referencer

Referencer:

1. Referenceprogram for apopleksi 2013, Dansk Selskab For Apopleksi: www.dsfa.dk
2. Trombocardiologi rapport: www.cardio.dk
3. European Stroke Organisations Guidelines for Management of Ischaemic Stroke www.eso-stroke.org/recommendations.php
4. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Stroke. 1994;25:333-7
5. Population-based study of risk and predictors of stroke in the first few hours after a TIA A. Chandratheva, MRCP, Z. Mehta, DPhil, O. C. Geraghty, MRCP, L. Marquardt, MD, P. M. Rothwell, MD, PhD, FRCP, FMedSci and On behalf of the Oxford Vascular Study. Neurology, 2009;72
6. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71
7. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
8. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. Verro P, Gorelick PB, Nguyen D. Stroke. 2008;39(4):1358.
9. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, Cotton D, Öunpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BPL, Chen S-T, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yo B-W. N Engl J Med 2008;359:1238-51.
10. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial Reinhard Dengler Hans-Christoph Diener MD b, Andreas Schwartz MD c, Martin Grond MD d, Helmut Schumacher PhD e, Thomas Machnig MD f, Christoph Cyrill Eschenfelder MD e g, Joachim Leonard PhD e, Karin Weissenborn MD a, Andreas Kastrup MD h, Roman Haberl MD i, for the EARLY investigators[‡] The Lancet Neurology, 2010;9: 159 – 166
11. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Diener H-C, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht H-J, on behalf of the MATCH investigators. Lancet 2004; 364: 331–37
12. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC; CHANCE Investigators. N Engl J Med. 2013 Jul 4;369(1):11-9.
13. Effects of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Recent Lacunar Stroke. The SPS3 Investigators. N Engl J Med 2012; 367:817-825.
14. Vedrørende farmakologisk gennemgang af de enkelte lægemidler henvises til de godkendte produktresuméer som kan downloades fra <http://www.ema.europa.eu/ema/> og www.produktresume.dk

22 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Anna-Marie Bloch Münster, ledende overlæge, ph.d. formand, Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase samt Dansk Selskab for Klinisk Biokemi</p> <p>Ole Thorlacius-Ussing, professor, overlæge dr. med., Region Nordjylland</p> <p>Lars Frost, overlæge, dr. med. ph.d., Region Midtjylland</p> <p>Palle Mark Christensen, speciallæge i almen medicin, Ph.d., Region Syddanmark</p> <p>Gunnar Hagemann Jensen, lektor, ledende overlæge Ph.D., Region Sjælland</p> <p>Walter Bjørn Nielsen, overlæge, ph.d., Region Hovedstaden</p> <p>Dorte Damgaard, Afdelingslæge, afsnitsleder, ph.d., Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase</p> <p>Axel Brandes, klinisk lektor, overlæge dr.med., Dansk Cardiologisk Selskab</p> <p>Carsten Toftager Larsen, overlæge ph.d., Dansk Cardiologisk Selskab</p> <p>Henrik Prinds Rasmussen, speciallæge i almen medicin, kvalitetskonsulent i DAK-E</p> <p>Peter Kampmann, overlæge, Dansk Hæmatologisk Selskab</p> <p>Finn Ole Larsen, overlæge, ph.d., Dansk Selskab for Klinisk Onkologi</p> <p>Hanne Krarup Christensen, professor, overlæge, dr.med., Dansk Neurologisk Selskab</p> <p>Morten Schnack Rasmussen, overlæge, Dansk Kirurgisk Selskab</p> <p>Inger Olsen Yderstrøde, farmaceut, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>Ivan Brandslund, professor, laboratoriechef, dr. med., Dansk Selskab for Klinisk Biokemi</p> <p>Jakob Stensballe, afdelingslæge, ph.d., Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin</p> <p>Rune Pallesen, speciallæge i almen medicin, inviteret af formanden</p> <p>Janne Unkerskov, speciallæge i almen medicin, medicinkonsulent, Dansk Selskab for Almen Medicin</p> <p>Søren Paaske Johnsen, cand.med., ph.d., Dansk Epidemiologisk Selskab</p> <p>Steen E. Husted, ledende overlæge, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Jørn Dalsgaard Nielsen, overlæge dr. med., inviteret af formanden</p> <p>Berit Lassen, speciallæge i almen medicin, inviteret af formanden</p>
Evt. faglig ansvarlig arbejdsgruppe	<p>Hanne Christensen, Dorte Damgaard, Søren Paaske Johnsen & Berit Lassen</p> <p>Review: Lars Frost, Steen Husted, Axel Brandes</p>

23 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	2012.07	Oprindelig version
2.0	2016.01	Seneste litteratur gennemgået. Opdateret i ny skabelon.

Bilag 3
Dok.nr.: 221905

Aspekter af patientsikkerhed ved behandling med antitrombotika

Målgruppe	Behandlere som varetager behandling med antitrombotiske lægemidler. Lægemiddelkomiteer. Sygehusapoteker.
Udarbejdet af	Fagudvalget for Lægemidler til Antitrombotisk Forebyggelse og Behandling samt Lægemidler til trombocythæmning hos Patienter med Cardiologiske Lidelser under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
Faglig ansvarlig arbejdsgruppe	Birgitte Brock , overlæge, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi Inger Olsen , farmaceut, Dansk Selskab for Sygehusapotekere Steen E. Husted , ledende overlæge, formand , Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase

Farmakologisk behandling med antitrombotika administreret peroralt eller i form af subkutane injektioner er karakteriseret ved et smalt terapeutisk interval. Ved underbehandling øges risikoen for tromboembolisk sygdom signifikant og ved overbehandling øges risikoen for komplikationer i form af alvorlige, herunder livstruende blødninger, alvorligt.

I forbindelse med behandling af den enkelte patient er det derfor af største betydning at sikre det korrekte indtag af den antitrombotiske behandling. Så længe patienten selv varetager sin behandling i hjemmet kan risikoen for fejlbehandling reduceres ved at undgå, at der er flere generiske præparater i hjemmet samtidigt (for eksempel Warfarin Orion™ og Marevan®) eller flere analoge præparater (for eksempel warfarin og et lavmolekylært heparin).

Ca. 100.000 patienter i primær praksis er i antitrombotisk behandling initieret af sygehussektoren (heri er ikke medregnet postoperativ tromboseprofylakse).

Ved indlæggelse er der risiko for at en antitrombotisk behandling overses og derfor uforvaren bliver pauseret. Såfremt personalet ikke er opmærksomt på, at der findes generiske præparater af for eksempel warfarin og clopidogrel, optræder også en risiko for dobbeltmedicinering. Såfremt der ikke er kendskab til antitrombotisk behandling, er der ydermere risiko for at der initieres ny behandling, uden at den allerede iværksatte behandling seponeres, for eksempel seponering af warfarin ved ordinerings af dabigatran.

I forbindelse med udskrivelse er der risiko for at en pauseret antitrombotisk behandling ikke genoptages. Modsat er der risiko for at en ændret antitrombotisk regime ikke er fuldt forstået af patienten, som i værste fald genoptager den tidligere behandling sammen med den nye, for eksempel dabigatran sammen med warfarin.

Hos den enkelte patient er mange sundhedspersoner ofte indblandet i den medicinske behandling, og det er derfor af patientsikkerhedsmæssige årsager vigtigt, at der for alle involverede er klarhed i forhold til patientens medicinering.

Ved initiering eller justering af antitrombotisk behandling i sygehusregi, hvor patienten skal fortsætte behandling efter udskrivelse, er det derfor vigtigt, at den ordinerende læge - i overensstemmelse med behandlingsvejledningen vurderer, hvilken behandling der er mest hensigtsmæssig for patienten.

Det er fagudvalgets opfattelse, at der ikke findes enkle tiltag, som kan minimere risikoen for under- eller overbehandling med deraf risiko for tromboembolisk sygdom eller svære blødninger. Derimod er det nødvendigt, at alt sundhedsfagligt personale, som varetager antitrombotisk behandling har detaljeret kendskab til de lægemidler som anvendes.

De omtalte lægemidler i denne beskrivelse er eksempler og angiver ikke på nogen måde en anbefaling fra fagudvalget.